

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
Please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

08/937 336
2 620 025

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 88 11440

⑤1 Int Cl⁴ : A 61 K 9/24.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 1^{er} septembre 1988.

③0 Priorité : US. 3 septembre 1987, n° 092 857.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 10 du 10 mars 1989.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : ALZA CORPORATION, So-
ciété enregistrée conformément aux lois de l'Etat de
Californie. — US.

⑦2 Inventeur(s) : Maureen L. Jordan ; Atul Devdatt Ayer ;
Paul R. Magruder ; David Emil Edgren.

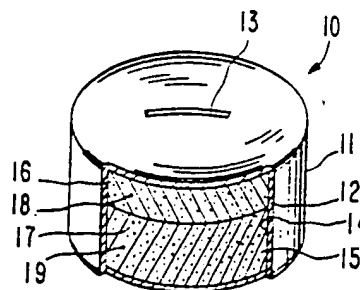
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Armengaud Jeune, Cabinet Lepeudry.

⑤4 Forme posologique, comprenant une couche à libération rapide et une couche à libération lente.

⑤7 La forme posologique 10 comprend une paroi 12 percée
d'au moins un orifice 13 et entourant un compartiment 15
contenant une première couche 16 à libération rapide et une
seconde couche 17 à libération lente. La paroi 12 est en une
composition semi-perméable, laissant passer les fluides exté-
rieurs mais retenant le ou les principes actifs contenus dans le
compartiment 15.

Application : dans le domaine pharmaceutique, programma-
tion d'un traitement à effets immédiat et prolongé.



R 2 620 025 - A1

La présente invention concerne une nouvelle forme posologique utile pour délivrer un agent bienfaisant à un environnement auquel il doit servir. Plus particulièrement, l'invention concerne une forme posologique comprenant une paroi entourant un compartiment. Le compartiment comprend une première couche comportant un agent bienfaisant, qui est délivré en une courte période de temps, et une seconde couche comprenant un agent bienfaisant qui est délivré en une période prolongée de temps. Au moins un passage à travers la paroi permet la délivrance de la première couche comprenant son agent bienfaisant et la délivrance de la seconde couche comprenant son agent bienfaisant, à un environnement devant en profiter.

Depuis le début de l'antiquité, les personnes impliquées dans la pharmacie et la médecine ont cherché une forme posologique conçue comme un système de délivrance pour l'administration réglée d'un agent bienfaisant à un environnement auquel cet agent doit servir. La première référence écrite à un système de délivrance, une forme posologique, se trouve dans le papyrus Eber, écrit au voisinage de 1552 Av. J.C. Le papyrus Eber mentionne des formes posologiques comme des suppositoires pour voie anale, des pessaires pour voie vaginale, des onguents, des formulations de pilules pour administration orale et d'autres préparations posologiques. Environ 2500 ans se sont écoulés sans aucun progrès dans le développement des formes posologiques, jusqu'à ce que le médecin arabe Rhazes, 865-925 après J.C., ait inventé la pilule enrobée. Environ un siècle plus tard, le Perse Avicenne, 980-1037 après J.C., a revêtu des pilules par de l'or ou de l'argent pour augmenter l'acceptabilité par le patient et pour amplifier l'efficacité du médicament. C'est également aux environs de cette période que le premier comprimé a été décrit dans des manuscrits arabes rédigés par Al-Zahrawi, 936-1009 après J.C. Les manuscrits décrivaient un comprimé formé à partir des impressions en creux dans deux moules appariés et se faisant face pour comprimés. La pharmacie et

la médecine ont attendu environ 800 ans pour voir apparaître l'innovation suivante des formes posologiques quand, en 1883, Mothes a inventé la capsule pour administrer un médicament. Le bond profond suivant dans les formes posologiques est apparu en 1972 avec l'invention, par Theeuwes et Higuchi, du dispositif à délivrance osmotique. Ce dispositif remarquable pour délivrance osmotique est fabriqué en une forme de réalisation pour administration orale. Dans cette forme de réalisation, il prend l'aspect d'un comprimé comprenant un noyau interne de médicament et une partie externe de délivrance. Après une période de démarrage, il délivre du médicament à une vitesse réglée sur une période prolongée de temps. C'est la première forme posologique pour voie orale, qui délivre un médicament, sur la totalité du tube digestif, en une dose réglée par unité de temps.

Si le système osmotique décrit ci-dessus, comprenant un seul noyau comportant un médicament, représente un progrès remarquable dans l'art de la délivrance osmotique, qui est en fait un pionnier, et si le système osmotique peut servir à délivrer d'innombrables médicaments à un environnement pouvant en bénéficier et les utiliser, il vient d'être découvert que ces systèmes osmotiques peuvent être améliorés encore pour amplifier la cinétique de délivrance et l'utilité des systèmes osmotiques. C'est-à-dire qu'il vient d'être découvert la possibilité de fournir une nouvelle forme posologique, fabriquée sous la forme d'un produit ou dispositif osmotique, pour délivrer à une vitesse rapide un médicament ou une drogue à rôle biologique, c'est-à-dire agissant sur les processus biologiques, et pour délivrer, à une vitesse lente, en une dose sensiblement constante sur une période prolongée de temps, un médicament à rôle biologique. En permettant la vitesse rapide de délivrance, la forme posologique rend le médicament précocement disponible dans la période de délivrance et cela élimine essentiellement le temps de démarrage associé aux formes posologiques osmotiques de

l'art antérieur. En procurant une vitesse lente de délivrance, la forme posologique permet également une délivrance de médicament à une vitesse réglée et constante sur une période prolongée de temps. La forme posologique
5 rendue disponible par la présente invention assure de façon remarquable une délivrance à deux vitesses différentes, en fonctionnant ainsi selon un programme sélectionné à l'avance et établi de façon optimale pour la présentation du médicament.

10 La présente invention a donc notamment pour objets de fournir une forme posologique osmotique :

- qui comprend un moyen permettant de délivrer instantanément un agent bienfaisant, ce qui évite le temps de démarrage connu de l'art antérieur,

15 - qui comprend un moyen pour délivrer instantanément un agent bienfaisant puis pour délivrer, sur une période prolongée de temps, un agent bienfaisant ;

- qui comprend un moyen pour la délivrance simultanée et instantanée d'un agent bienfaisant et pour la délivrance, à une vitesse lente sur une période prolongée de
20 temps, d'un agent bienfaisant ;

- qui comprend une paroi entourant un compartiment lequel comprend un moyen de fournir à une vitesse rapide de délivrance un médicament bienfaisant, et un moyen pour
25 délivrer à une vitesse lente au cours du temps un médicament bienfaisant ;

- qui comprend une paroi entourant un compartiment, lequel contient un médicament disponible pour une délivrance immédiate, en vue d'éliminer quasi-totalement le
30 temps de démarrage associé antérieurement à des formes posologiques osmotiques ;

- qui comprend une première couche comportant un médicament et un liant libérable, cette couche délivrant immédiatement un médicament pour augmenter la période de
35 temps au cours de laquelle le médicament est disponible pour assurer ses effets bienfaisants ;

- qui comprend une première couche de délivrance

contenant un médicament et un liant libérable, qui délivrent un médicament immédiatement, et une seconde couche à délivrance lente, qui contient un médicament et de préférence un liant différent libérable, qui délivre le médicament à une plus faible vitesse sur une période prolongée de temps ;

- qui comprend un médicament bienfaisant pouvant présenter une caractéristique d'insolubilité à une caractéristique de très grande solubilité dans un fluide aqueux, et pouvant être délivré par la forme posologique en deux vitesses différentes de délivrance de médicament ;

- qui peut administrer, à un receveur homéotherme, un ensemble pharmaceutique complet, comprenant des médicaments peu solubles à des médicaments très solubles, qui sont ainsi rendus immédiatement disponibles et qui sont également disponibles à une vitesse réglée et continue sur une période particulière prolongée de temps, l'utilisation de ce produit exigeant seulement une intervention pour assurer le début et éventuellement pour arrêter le traitement thérapeutique ; et

- pour délivrer au tube digestif un médicament qui évite essentiellement une rupture prématurée et subit une variation de sa vitesse de délivrance du produit actif, d'une vitesse rapide à une vitesse plus lente de délivrance du médicament sur une période prolongée de temps qui dure au moins huit heures.

Un autre objet de l'invention consiste à fournir un ensemble de couches, comprenant une couche à libération rapide de médicament ainsi qu'une couche à délivrance lente de médicament, ces couches comprenant une composition hydrosoluble pour dégager un médicament présent dans les couches en présence d'eau ou d'un fluide biologique pénétrant dans les couches.

Un autre objet de l'invention consiste à fournir un produit ou dispositif osmotique pour administration orale, qui délivre un médicament à une vitesse rapide, puis réalise la libération du médicament à une vitesse

lente, ces deux vitesses étant dans chaque cas réglées grâce à un dispositif osmotique.

5 D'autres objets, caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront pour l'homme du métier à l'examen de la description détaillée suivante faite en regard du dessin annexé représentant, sans que ce soit à l'échelle, diverses formes de réalisation de l'invention ainsi que des graphiques.

Sur ces dessins :

10 la figure 1 est une vue latérale en élévation d'une forme posologique fournie par l'invention, conçue et con-formée pour une administration perorale au tube digestif d'un animal, la forme posologique comprenant deux couches distinctes comportant un médicament bienfaisant dans cha-
15 que couche ;

la figure 2 est une vue "ouverte" de la forme poso-logique selon la figure 1, pour illustrer la structure interne de cette forme posologique ;

20 la figure 3 est un graphique montrant la quantité d'un agent bienfaisant (acétaminophène) délivrée dans dif-férents environnements récepteurs pour cet agent, en fonc-tion du temps (en heures) ;

25 la figure 4 est un graphique montrant la quantité du même agent bénéfique délivrée dans différents environ-nements récepteurs de cet agent, en fonction du temps (en heures, en abscisses), la forme posologique comprenant un moyen différent de sortie ;

30 la figure 5 est un graphique montrant la quantité totale du même agent bénéfique délivrée sur une période prolongée de temps (en heures, en abscisses ;

la figure 6 est un graphique montrant la quantité du même agent bénéfique délivrée par un moyen de sortie de dimensions différentes, en fonction du temps, en heures (en ordonnées) ; et

35 la figure 7 est un graphique montrant l'effet du poids de la paroi sur la quantité d'agent bénéfique déli-vrée par les formes posologiques.

Il va de soi que, sur les dessins et dans la description, des nombres identiques identifient les parties analogues apparaissant sur les figures apparentées.

Les figures du dessin annexé montrent un exemple
5 des formes posologiques fournies par la présente invention, et la description détaillée suivante est fournie à titre illustratif et nullement limitatif. Un exemple de cette forme posologique est représenté sur la figure 1 où il est désigné par l'indice de référence 10. Sur la figure
10 1, la forme posologique 10 est fabriquée sous forme d'un produit pour administration orale, comprenant un corps 11. La forme posologique 10, comprenant le corps 11, peut être façonnée, dimensionnée, adaptée et structurée de façon à pouvoir être facilement placée et retenue pendant long-
15 temps dans un environnement biologique destiné à l'utiliser, pour la délivrance réglée d'un agent bénéfique à cet environnement. La forme posologique 10 comprend une paroi 12 et un passage 13 pour relier l'intérieur de la forme posologique 10 à l'extérieur de cette forme posologique.
20 On voit sur la figure 2 la forme posologique 10 en coupe ouverte. Sur la figure 2, la forme posologique 10 comprend un corps 11 présentant une paroi 12, la paroi 12 entoure et forme un compartiment interne. La paroi 12 est ouverte en 14 pour montrer un compartiment interne
25 15. La paroi 12 comprend, en au moins une partie, une composition semi-perméable, qui est perméable au passage d'un fluide extérieur présent dans l'environnement utilisateur, et qui est sensiblement imperméable au passage d'un agent bienfaisant et d'autres ingrédients pouvant être présents
30 dans le compartiment 15. La paroi 12 de la forme posologique 10 est essentiellement inerte, c'est-à-dire qu'elle conserve son intégrité physique et chimique pendant la délivrance d'un agent bienfaisant, et cette paroi est constituée d'une composition bien évidemment non toxique.
35 Telle qu'on la voit sur les figures 1 et 2, la forme posologique 10 peut présenter n'importe quelle forme géométrique classique, celle d'un ellipsoïde, ou une forme en

haricot, une forme circulaire, rectangulaire, en forme de petite coupole, etc.

On voit sur la figure 2 que la forme posologique 10 comprend, dans le compartiment 15, une première couche 16 et une seconde couche 17. La première couche 16 et la seconde couche 17 sont disposées de manière à être en contact mutuel et elles fonctionnent de concert pour exécuter un programme de délivrance bénéfique complète. La première couche 16 comprend un agent 18 bienfaisant, en particulier un médicament bienfaisant, et la seconde couche 17 comprend un agent 19 bienfaisant, tel qu'un médicament, une substance active ou "une drogue".

La première couche 16, comprenant l'agent bienfaisant 18, est une couche à libération rapide. L'expression "couche à libération rapide", telle qu'elle sert aux fins de la présente invention, indique de façon générale que lorsque la forme posologique 10 est en cours d'utilisation dans l'environnement utilisateur, la couche 16 à libération rapide subit, au cours des premières heures de mise en oeuvre, une libération qui la dégage de la forme posologique 10. La couche 16 à libération rapide est délivrée, par exemple, du fait qu'elle passe en solution ou forme presque immédiatement un véhicule semi-visqueux pouvant assurer la délivrance, et elle délivre l'agent 18 bénéfique presque immédiatement à un environnement biologique fluide utilisateur. La libération de la couche 16 à dissolution rapide comportant l'agent 18 bienfaisant évite un retard du début de la délivrance d'un agent. Ainsi, quand l'agent 18 bienfaisant est un médicament, ce produit est rendu disponible pour produire des concentrations précoces, dans le plasma, du médicament au cours d'un programme thérapeutique de traitement d'un animal homéotherme, ce qui comprend les êtres humains.

Dans une forme actuellement préférée de réalisation, la couche 16 à libération rapide comprend une hydroxypropylcellulose et d'autres constituants formateurs de la couche 16, comme de l'hydroxypropylméthylcellulose, de

la polyvinylpyrrolidone, un agent effervescent comme du bicarbonate de sodium, du bicarbonate de potassium, etc, un tampon comme de l'acétate de sodium, de l'acétate de potassium, etc., un agent bienfaisant, et des matières
5 analogues. L'hydroxypropylcellulose utilisée aux fins de la présente invention est un éther non ionique présentant un intervalle de pH neutre et une teneur en des groupes hydroxypropyles de 7 % à 16 %. Plus particulièrement, on peut utiliser de l'hydroxypropylcellulose comprenant une
10 teneur en des groupes hydroxypropyles de 7 % à 10 %, une teneur en des groupes hydroxypropyles de 10 % à 13 % et une teneur en des groupes hydroxypropyles de 13 % à 16%. Dans la forme de réalisation dans laquelle la couche 16 comprend une hydroxypropylméthylcellulose, cette hydroxypro-
15 pylméthylcellulose présente de préférence une teneur en des groupes hydroxypropyles de 4 % à 12 % et une teneur en des groupes méthyloxy de 19 % à 24 %. Des exemples d'hydroxypropylméthylcelluloses utilisables pour former la couche 16 comprennent (a) une hydroxypropylméthylcellu-
20 lose ayant un degré de polymérisation (DP) d'environ 50, une viscosité d'environ 3 centipoises (cP ; environ 3 mPa.s) quand on effectue la mesure dans le cas d'une solution à 2 % dans de l'eau, et ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9200 ; (b) une hydroxypropylméthyl-
25 cellulose présentant une viscosité d'environ 3 mPa.s à un degré de polymérisation d'environ 51 et un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9600 ; (c) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 5 mPa.s, un degré de polymérisation de 56 et un poids moléculaire mo-
30 yen en nombre de 11300 ; (d) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 15 mPa.s, un degré de polymérisation de 79 et un poids moléculaire moyen en nombre de 15900 ; et (e) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 35 mPa.s, un degré de polymérisation de
35 102 et un poids moléculaire moyen en nombre de 19600. De façon générale, une hydroxypropylméthylcellulose servant à former la couche 16 à libération rapide va présenter

un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9000 à 25000. La couche 16 à libération rapide comprend en général environ 5 % à 50 % d'hydroxypropylcellulose, et de 2 % à 15 % d'hydroxypropylméthylcellulose. Dans une autre
5 forme préférée de réalisation, la couche 16 à libération rapide peut comprendre un liant comme de la polyvinylpyrrolidone, une polyvinylpyrrolidone légèrement réticulée, et des matières analogues.

L'expression "couche 17 à libération lente", telle
10 qu'elle sert ici, indique le fait que la couche 17 est libérée à travers le passage 13 à une vitesse réglée et continue sur une période allant d'une heure et demie à 14 heures ou sur une période plus longue encore. Dans certaines formes préférées de réalisation, la période de
15 temps va de manière générale de 2 heures à 12 heures. Une couche 17 à libération lente, comprenant l'agent bienfaisant 19, dégage cet agent 19 sur une période correspondante de temps et délivre cet agent à l'environnement utilisateur.

20 Dans une forme actuellement préférée de fabrication, la couche 17 comprend un hydrogel, un polymère cellulosique et un agent bienfaisant. Un hydrogel représentatif comprend un poly(oxyde d'alkylène). Le poly(oxyde d'alkylène) peut comprendre un homopolymère de l'oxyde
25 d'éthylène, de l'oxyde de propylène et/ou de l'oxyde de butylène, et des copolymères de l'oxyde d'éthylène, de l'oxyde de propylène et de l'oxyde de butylène. Les poly(oxydes d'alkylènes) que l'on utilise ici ont en général un poids moléculaire moyen compris entre environ 10 000
30 et 5 000 000 et, dans une forme actuellement préférée, ce poids moléculaire moyen se situe entre 10 000 et 900 000. Le degré de polymérisation se situe entre environ 200 et 215 000. Le poly(oxyde d'alkylène) actuellement préféré est du poly(oxyde d'éthylène) présentant un poids
35 moléculaire moyen en nombre compris entre 10 000 et 200 000. Les poly(oxydes d'alkylènes) sont connus en pratique et ils sont décrits, par exemple, dans les brevets

US-A-3 963 805 et US-A-4 211 681.

Dans une forme de réalisation actuellement préférée, le polymère cellulosique servant à fabriquer la couche 17 comprend une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre allant de 9 000 à 250 000. L'hydroxypropylméthylcellulose présente dans la couche 17 à libération lente peut être la même hydroxypropylméthylcellulose que celle présente dans la couche 16 à libération rapide, ou bien il peut s'agir d'une hydroxypropylméthylcellulose différente. Dans un cas actuellement préféré, la couche 17 diffère de la couche 16, car cette couche 16 comprend de l'hydroxypropylcellulose.

Des polymères d'hydroxypropylméthylcellulose, représentatifs et utiles pour fabriquer la couche 17 à libération lente, comprennent (a) une hydroxypropylméthylcellulose présentant une viscosité de 3 mPa.s, un degré de polymérisation de 48 et un poids moléculaire moyen en nombre de 9200 ; (b) une hydroxypropylméthylcellulose présentant une viscosité de 35 mPa.s, un degré de polymérisation de 102 et un poids moléculaire moyen en nombre de 19 600 ; (c) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 100 mPa.s, un degré de polymérisation de 145 et un poids moléculaire moyen en nombre de 27 800 ; (d) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 4 000, un degré de polymérisation de 460 et un poids moléculaire moyen en nombre de 88 300 ; une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 15 000 mPa.s, un degré de polymérisation de 690 et un poids moléculaire moyen en nombre de 132 500 ; (f) une hydroxypropylméthylcellulose présentant une viscosité de 100 000 mPa.s (100 Pas), un degré de polymérisation de 1260 et un poids moléculaire moyen en nombre de 241 900, etc. Dans une autre forme de réalisation, la couche 17 comprend, comme polymère cellulosique, une carboxyméthylcellulose, par exemple de la carboxyméthylcellulose sodique.

La paroi 12 de la forme posologique 10 comprend une composition, formant, au moins en partie, une paroi

semi-perméable n'exerçant pas d'influence adverse sur l'agent bénéfique, sur le receveur animal ou sur les autres parties de la forme posologique 10. La paroi 12 est perméable au passage d'un fluide externe présent dans l'environnement utilisateur, comme de l'eau et des fluides biologiques, et la paroi 12 est essentiellement imperméable au passage d'agents bénéfiques et d'autres constituants faisant partie de la forme posologique 10. Des matières sélectivement semi-perméables, utiles pour fabriquer la paroi 12 sont, dans une forme actuellement préférée de réalisation, non érodables et elles sont insolubles dans des fluides. Des matières polymères typiques pour former la paroi 12 comprennent un membre du groupe formé par des esters de la cellulose, des éthers de la cellulose et des esters-éthers de la cellulose. Les polymères cellulosiques ont un degré de substitution, D.S., sur leur motif anhydroglucose, allant d'une valeur supérieure à 0 jusqu'à 3, inclusivement. Par le degré de substitution, on entend désigner le nombre moyen de groupes hydroxyles présents à l'origine sur le motif anhydroglucose formant le polymère de cellulose et qui sont remplacés par un groupe substituant. Des exemples représentatifs de matières polymères comprennent un membre choisi parmi un acylate de cellulose, un diacylate de cellulose, un triacylate de cellulose, de l'acétate de cellulose, du diacétate de cellulose, du triacétate de cellulose, des mono-, di- et tri-alcanylates de cellulose, des mono-, di- et tri-aroxyates de cellulose, etc. Des exemples de polymères comprennent un acétate de cellulose ayant un D.S. allant jusqu'à 1 et une teneur en groupes acétyles allant jusqu'à 21 % ; de l'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyles de 32 à 32,8 % ; du diacétate de cellulose ayant un D.S. de 1 à 2 et une teneur en des groupes acétyles de 21 % à 35 % ; du triacétate de cellulose ayant un D.S. de 2 à 3 et une teneur en des groupes acétyles de 35 % à 44,85 % ; etc. Des exemples de polymères plus spécifiques de la cellulose comprennent du propionate de

cellulose ayant un D.S. de 1,8 et une teneur en des groupes propionyles de 39,2 % à 45 % ainsi qu'une teneur en des groupes hydroxyles de 2,8 à 5,4 % ; de l'acétate-butyr-
rate de cellulose ayant un D.S. de 1,8 et une teneur en
5 des groupes acétyles de 13 % à 15 % et une teneur en des groupes butyryles de 34 % à 39 % ; de l'acéto-butyrate de cellulose ayant une teneur en des groupes acétyles de 2 % à 29 %, une teneur en des groupes butyryles de 17 % à 53 % et une teneur en des groupes hydroxyles de 0,5 %
10 à 4,7 % ; des triacylates de cellulose ayant un D.S. de 2,9 à 3, comme du trivaléarate de cellulose, du trilaurate de cellulose, du tripalmitate de cellulose, du trisuccinate de cellulose et du trioctanoate de cellulose ; des diacylates de cellulose ayant un D.S. de 2,2 à 2,6 comme
15 du disuccinate de cellulose, du dipalmitate de cellulose, du dioctanoate de cellulose, du dipentanoate de cellulose, etc. D'autres polymères semi-perméables utilisables pour fabriquer la paroi 12 comprennent du diméthyl acétate d'acétaldéhyde, de l'acéto éthylcarbamate de cellulose,
20 de l'acéto phtalate de cellulose, destinés à servir dans des environnements ayant un bas pH, de l'acéto méthylcarbamate de cellulose, de l'acétodiméthylamino acétate de cellulose, des polyamides semi-perméables, des polyuréthanes semi-perméables, des polystyrènes sulfonés semi-per-
25 méables, des polymères à semi-perméabilité sélective, réticulés et formés par la coprécipitation d'un polyanion et d'un polycation, comme décrit dans les brevets US-A-3 173 876, US-A-3 276 586, US-A-3 541 005, US-A-3 541 006 et US-A-3 546 142 ; des polymères semi-perméables tels
30 que décrits par Loeb et Sourirajan dans le brevet US-A-3 133 132 ; des dérivés de polystyrène, plastifiés et légèrement réticulés ; du poly(styrène sulfonate de sodium) réticulé ; du poly(chlorure de vinylbenzyltriméthylammonium) réticulé ; des polymères semi-perméables présentant
35 une perméabilité à du fluide de 10^{-5} à 10^{-1} ($\text{cm}^3 \cdot \text{mil} / \text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}$), exprimée par atmosphère (98 kPa) de différence de pression hydrostatique ou osmotique à travers la paroi

semi-perméable. Les polymères sont connus en pratique et ont été décrits, par exemple, dans les brevets US-A-3 845 770, US-A-3 916 889 et US-A-4 160 020 ; et dans le manuel "Handbook of Common Polymers" (manuel des polymères courants) de J.R. Scott et W.J. Roff, (1971), ouvrage édité par CRC Press, Cleveland, Etats-Unis d'Amérique.

La forme posologique 10 comprend un agent 18 bien-faisant dans une couche 16 à libération rapide et un agent 19 bienfaisant dans une couche 17 à libération lente. 10 L'agent bienfaisant peut être le même dans les deux couches, ou bien il peut y avoir un agent bienfaisant différent dans chacune des deux couches. L'expression "agent bienfaisant", telle qu'elle sert ici, désigne, dans une forme préférée de réalisation, un médicament ou "une dro- 15 gue". Dans le présent exposé, le terme "médicament" inclut toute substance active, physiologiquement ou pharmacologiquement, qui produit un effet local ou systémique sur les animaux, ce qui comprend les mammifères homéothermes, les êtres humains et les primates ; les oiseaux et la volaille ; les animaux domestiques, de sport et de ferme ; les animaux de laboratoires ; les poissons, les reptiles ; et les animaux de parcs zoologiques. Le terme "physiologiquement", tel qu'il sert ici, désigne l'administration d'un médicament pour produire des taux et fonctions généralement normaux chez un animal homéotherme. Le terme 25 "pharmacologiquement" désigne de façon générale les variations produites en réponse à la quantité de médicament administrée à un receveur. On peut se reporter à "Stedeman's Medical Dictionary" (dictionnaire médical de Stedman), 30 (1966), ouvrage édité par Williams et Wilkins, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique.

Le médicament bénéfique ou actif pouvant être délivré par la forme posologique comprend des composés minéraux et organiques, sans limitation, ce qui comprend des 35 médicaments agissant sur les nerfs périphériques, les récepteurs adrénergiques, les récepteurs cholinergiques, le système nerveux, les muscles moteurs (fixés sur le

squelette), le système cardio-vasculaire, les muscles lisses, le système circulatoire sanguin, les sites synaptiques, les sites de jonction neuro-effectrice, le système endocrinien, les systèmes hormonaux, le système immunitaire, les systèmes organiques, l'appareil reproducteur l'ensemble osseux ou de squelette, les systèmes auto-coïdes, les appareils alimentaire et excréteur, les inhibiteurs d'autocoïdes, et les systèmes histaminiques. Les médicaments actifs ou thérapeutiques pouvant être délivrés pour agir sur ces receveurs comprennent des anticonvulsivants, des analgésiques, des antiparkinsoniens, des anti-inflammatoires, des anesthésiques, des antimicrobiens, des produits antimalaria, des produits antiparasitaires, des antihypertenseurs, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antihistaminiques, des antipyrétiques, des agonistes alpha-adrénergiques, des inhibiteurs ou bloqueurs alpha-adrénergiques, des biocides, des bactéricides, des dilatateurs des bronches, des stimulateurs ou activateurs bêta-adrénergiques, des médicaments de blocage des sites bêta-adrénergiques, des contraceptifs, des médicaments cardio-vasculaires, des inhibiteurs de la traversée du calcium, des dépresseurs, des agents diagnostiques, des diurétiques, des électrolytes, des hypnotiques, des hormones, des agents hyperglycémiant, des myocontracturants, des myorelaxants, des agents ophtalmiques, des psychotoniques, des parasympathomimétiques, des sédatifs, des sympathomimétiques, des tranquillisants, des médicaments pour les voies urinaires, des médicaments gynécologiques, des vitamines, des produits de blocage de la traversée du calcium, etc.

Des exemples représentatifs de médicaments pouvant être délivrés par la couche 16 à libération rapide, et par la couche 17 à libération lente de médicaments de la forme posologique 10, sont des médicaments très solubles dans les fluides aqueux, comme l'édisylate de prochlorperazine, le sulfate ferreux, l'acide aminocaproïque, le chlorure de potassium, le chlorhydrate de mécamylamine,

le chlorhydrate de procaïne amide, le sulfate d'amphétamine, le chlorhydrate de benzphétamine, le sulfate d'isoprotérénol, le chlorhydrate de meth-amphétamine, le chlorhydrate de phenmétrazine, le chlorure de bétanecoline, le chlorure de méthacholine, le chlorhydrate de pilocarpine, le sulfate d'atropine, le bromure de scopolamine, l'iodure d'isopropamide, le chlorure de trihexéthyle, le chlorhydrate de phenformine, le chlorhydrate de méthylphénylate, le chlorhydrate de cimétidine, le cholinat
 5 de théophylline, le chlorhydrate de céphalexine, etc.

Des exemples de médicaments pouvant être délivrés par la couche 16 de délivrance rapide de médicaments et par la couche 17 de délivrance lente de médicaments de la forme posologique 10 sont des médicaments peu solubles
 15 dans les fluides aqueux, comme le diphénidol, le chlorhydrate de méclizine, le maléate de prochlorpérazine, la phénoxybenzamine, le maléate de triéthylperazine, l'anisinedone, la diphénadione, le tétranitrate d'érythrityle, la digoxine, l'isofluorophate, l'acétazolamide, le méthazolamide, le bendrofluméthiazide, le chlorpropamide, le
 20 tolazamide, l'acétate de chlormadinone, le phénaglycodol, l'allupurinol, l'aluminium-aspirine, le méthotrexate, l'acétylsulfisoxazole, l'érythromycine, les progestines, les estrogènes, les progestatifs, les cortico-stéroïdes, l'hydrocortisone, l'acétate d'hydrocorticostérone, l'acétate de cortisone, la triamcinolone, la méthyltestostérone, l'estradiol 17-bêta, l'éthinyl estradiol, le chlorhydrate de prazosine, l'éther méthylène en 3 de l'éthinyl-estradiol, la prednisolone, l'acétate d'hydroxy-17 alpha
 30 progestérone, la 19-nor-progestérone, le norgestrel, la noréthindrone, la progestérone, la norgestérone, le noréthynodrel, etc.

Des exemples d'autres médicaments qui peuvent être délivrés par la couche 16 et la couche 17 de la forme posologique 10 comprennent l'aspirine, l'indométhacine,
 35 le naprocène, le fénoprofène, le sulindac, l'indoprofène, la nitroglycérine, le propranolol, le timolol, l'aténolol,

l'alprénolol, la cimétidine, la clonidine, l'imipramine, le lévodopa, la chlorpromazine, le méthyldopa, l'hydroxyphénalanine, l'ester pivaloyloxyéthylque de l'alpha-méthyldopa, la théophylline, le gluconate de calcium, le cétopro-
5 fène, l'ibuprofène, la céphalexine, l'érythromycine, l'halopéridol, le zomepirac, le lactate ferreux, la vincamine, le diazepam, le captopril, la phénoxybenzamine, la nifédipine, le diltiazem, le verapamil, la milrinone, le madol, le quanbenz, l'hydrochlorothazide, etc. Ces médicaments
10 bénéfiques sont connus en pratique et décrits par exemple dans "Pharmaceutical Sciences", 14ème édition, publié par Remington (1979) et édité par Mack Publishing Co, Easton, PA (Etats-Unis d'Amérique) ; "The drug, the Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook" (ma-
15 nuel des médicaments, pour les infirmières et les patients, comprenant les médicaments courants), par Falconer et al. (1974-1976), édité par Sunder Co., Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique) "Medicinal Chemistry", 3ème édition, volumes 1 et 2, de Burger, ouvrage édité par Wiley Inter-
20 science, New York, et dans "Physicians' Desk Reference", 32ème édition (1984), ouvrage édité par Medical Economics Co, Oradell, NJ (Etats-Unis d'Amérique).

Le médicament présent dans la couche 16 et dans la couche 17 de la forme posologique 10 peut se présenter
25 sous diverses formes, comme des molécules non chargées, des complexes moléculaires, des sels pharmacologiquement acceptables comme du chlorhydrate, du bromhydrate, du sulfate, du laurate, du palmitate, du phosphate, du nitrite, du borate, de l'acétate, du maléate, du tartrate, de
30 l'oléate et du salicylate. Dans le cas de médicaments acides, on peut utiliser des sels de métaux, d'amines ou de cations organiques, par exemple des sels d'ammonium quaternaire. On peut aussi utiliser des dérivés de ces médicaments, comme des esters, des éthers et des amides.
35 De même, on peut utiliser un médicament, qui est insoluble dans l'eau, sous une forme d'un dérivé hydrosoluble, pour qu'il serve de soluté, et qu'il soit, lors de sa libéra-

tion par le produit, converti par des enzymes, hydrolysé sous l'effet du pH de l'organisme ou d'autres processus métaboliques pour revenir à la forme biologiquement active d'origine.

5 On peut déterminer par des techniques connues la solubilité d'un agent bénéfique, y compris un médicament. Un procédé pour établir la solubilité d'un agent consiste à préparer une solution saturée comprenant le fluide plus l'agent, comme déterminé par l'analyse de la quantité
10 d'agent présent dans une quantité définie du fluide. Un appareil simple pour cela consiste en un tube à essai de taille moyenne, maintenu vertical dans un bain-marie maintenu à une température et une pression constantes, dans lequel on place le fluide et l'agent et l'on agite à l'ai-
15 de d'une spirale en verre rotative. Après une période donnée d'agitation, on analyse un poids du fluide et l'on continue à agiter pendant une période supplémentaire de temps. Si l'analyse montre qu'il n'y pas eu augmentation de la quantité de l'agent dissous après des périodes suc-
20 cessives d'agitation, en présence d'un excès d'agent solide dans le fluide, la solution est saturée et les résultats sont considérés comme exprimant la solubilité du produit dans le fluide. Si l'agent est soluble, il peut éventuellement ne pas s'avérer nécessaire d'ajouter un
25 composé à action osmotique ; si l'agent présente une solubilité limitée dans le fluide, on peut incorporer au produit un composé à action osmotique. Il existe de nombreux autres procédés pour déterminer la solubilité d'un agent dans un fluide. Des procédés typiques servant à mesurer
30 la solubilité sont la conductivité chimique et électrique. Des détails sur divers procédés pour déterminer des solubilités sont décrits dans United States Public Health Service Bulletin (bulletin service public de santé des Etats-Unis d'Amérique), n°67 du Hygienic Laboratory ; Encyclopedia of Science and Technology, volume 12, pages 542-
35 556 (1971), ouvrage édité par McGraw-Hill, Inc ; et Encyclopedia Dictionary of Physics, volume 6, pages 547-557

(1962), ouvrage édité par Pergamon Press, Inc.

Un médicament peut être présent dans la couche 16 et dans la couche 17 tout seul, ou dans une forme facultative préférée de réalisation, avec un liant, un agent de mouillage, un lubrifiant, un colorant ou d'autres constituants formateurs de couches. Des exemples représentatifs de liants comprennent la polyvinylpyrrolidone, de la polyvinylpyrrolidone légèrement réticulée, etc ; des lubrifiants comme du stéarate de magnésium etc. ; des agents de mouillage comme des amines grasses, des sels gras d'ammonium quaternaire, des esters du sorbitol, etc.

L'expression "formulation du médicament" indique que le médicament est présent dans la couche 16 et dans la couche 17 tout seul, ou bien accompagné d'un liant, etc. La couche 16 et la couche 17 comprennent une quantité de doses unitaires de médicaments pour réaliser un programme thérapeutique, c'est-à-dire pour produire un effet thérapeutique. La quantité de médicament dans la couche 16 ou dans la couche 17 se situe généralement entre environ 0,05 ng et 5 g ou davantage, des couches individuelles comprenant, par exemple, 25 ng, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 100 mg, 125 mg, 250 mg, 750 mg, 1,0 g, 1,2 g, 1,5 g, etc. Dans une forme actuellement préférée de réalisation, la couche 17 à libération lente comprend une plus grande quantité de médicament que la couche 16 à libération rapide. De façon générale, le rapport entre la quantité de médicament dans la couche 16 et celle présente dans la couche 17 peut se situer entre 1:1 et 1:15. La forme posologique peut être administrée une fois, deux fois ou trois par jour.

L'expression "passage 13", telle qu'elle est utilisée ici, désigne un moyen de sortie pratiqué dans la paroi 12 et qui relie l'extérieur de la forme posologique 10 avec le compartiment 15 interne. Le passage 13 de sortie constitue un moyen pour permettre la libération rapide du produit contenu dans la couche 16 et la libération lente du produit contenu dans la couche 17, vers l'environ-

nement utilisateur. Dans une forme de fabrication, la forme dosée 10 comprend un seul passage de sortie. Dans cette forme de fabrication, le produit contenu dans la couche 16 à libération rapide est délivré par la forme posologique, puis le produit contenu dans la couche 17 à libération lente passe par le même passage pour être délivré par la forme posologique. Dans une autre forme de fabrication, la forme posologique 10 comprend deux passages, l'un en face de la couche 16 à libération rapide et l'autre en face de la couche 17 à libération lente. Dans cette forme de fabrication, le produit contenu dans la couche 16 et le produit contenu dans la couche 17 sont délivrés en empruntant leurs passages respectifs. Le moyen de sortie 13 délivre le produit de la couche 16 à libération rapide, en une période de temps allant de plus d'1 minute à 2 heures. Le passage 13 de sortie est conformé et dimensionné de façon à délivrer le produit de la couche 16 en une courte période de temps. Le passage 13 de sortie peut présenter n'importe quelle forme assurant une libération rapide, comme celle d'un quadrilatère, d'un rectangle, d'un parallélogramme, d'un carré, d'un pentagone, d'un hexagone, et une forme analogue. Dans une forme de réalisation, le passage 13 de sortie peut comprendre une fente ayant de 0,25 cm à 2,0 cm de longueur et de 0,20 cm à 1,25 cm de largeur, etc. Le moyen 13 de sortie peut être réalisé par perçage mécanique, perçage à l'aide de laser, découpage de la paroi, etc. Les dimensions du passage 13 de sortie pour la libération du produit contenu dans la couche 16 à libération rapide, en une période de temps donnée, peuvent être établies par la fabrication de la forme posologique 10 selon le mode et la manière de la présente invention et la mesure de la libération de ce produit en fonction du temps, mesure effectuée par des techniques classiques d'essai. On réalise la libération lente du produit de la couche 17 en régulant la masse par unité de volume de la couche 17, par exemple en utilisant des hydrogels de poids moléculaire croissant. Des

modos opératoires pour déterminer les vitesses de libération sont décrits dans Pharmaceutical Sciences, de Remington (1970), partie V, chapitre 36 "Testing and Analysis" (essais et analyses) ; chapitre 37 "Analysis of Medicinals" (analyse de médicaments) ; chapitre 38 (Biological Testing" (essais biologiques) ; chapitre 39 "Clinical Analysis" (analyses cliniques) ; chapitre 40 "Chromatograph" et chapitre 41 "Instrumental Methods of Analysis" (méthodes d'analyse à l'aide d'instruments), ouvrage édité par Mack Publishing Company, Easton, PA, Etats-Unis d'Amérique.

Dans une forme actuellement préférée de réalisation, la forme posologique 10 est fabriquée en préparant tout d'abord, indépendamment, la couche 16 et la couche 17, ces couches étant obtenues à partir d'une composition bien mélangée de matières génératrices de couches. Par exemple, on prépare comme suit une couche particulière: tout d'abord, on tamise indépendamment chacun des ingrédients devant former une couche et on les mélange ensemble ensuite, sauf le lubrifiant. Puis on granule par voie humide le mélange devenu homogène; en ajoutant un solvant comme de l'éthanol anhydre, et l'on malaxe les ingrédients humides jusqu'à obtention d'un mélange uniforme. On fait ensuite passer le mélange humide à travers un tamis et on le sèche pour évaporer le solvant. On fait passer à nouveau à travers un tamis les granules résultants. Puis l'on ajoute aux granules secs une faible quantité d'un lubrifiant finement divisé, et l'on mélange le lubrifiant et les granules pour obtenir un mélange homogène. On répète ensuite, pour l'autre couche, le mode opératoire décrit ci-dessus.

On introduit ensuite, de façon indépendante, les deux compositions formatrices de couches dans des trémies séparées d'une machine de compression. La machine comprime légèrement une couche puis ajoute la granulation formatrice de la seconde couche en un agencement de stratification sur la première couche et comprime ensuite les

couches ensemble et devenues parallèles. Typiquement, on applique environ 2 t de pression pour stratifier les couches et obtenir la forme posologique finale.

Dans une autre fabrication, on peut obtenir la forme posologique 10 par un procédé de granulation à sec. Le procédé à sec comprend tout d'abord le mélangeage, pour une couche particulière, de tous les ingrédients formateurs de la couche, sauf le lubrifiant, le passage des ingrédients ainsi mélangés à travers un broyeur jusqu'à 10 obtention de particules de petites dimensions, puis le transfert de la poudre ainsi dimensionnée dans un compacteur à sec. Le compacteur densifie la poudre, et l'on fait ensuite passer cette poudre dense à travers un broyeur pour broyer à nouveau la composition. La composition est 15 broyée jusqu'à obtention de particules de petites dimensions, typiquement des particules traversant un tamis n°20 et ayant donc moins de 0,84 mm. Finalement, on ajoute un lubrifiant sec et l'on mélange des ingrédients pour produire la composition finale formatrice de couches. La seconde 20 couche est préparée d'une façon semblable. On introduit ensuite indépendamment chaque composition dans la presse de compactage et l'on comprime pour obtenir la forme posologique comprenant des couches parallèles.

On peut utiliser d'autres modes opératoires classiques 25 siques de fabrication pour former les couches et la forme posologique stratifiée. Par exemple, on peut mélanger les divers ingrédients avec un solvant, par broyage dans un broyeur à billes, par calandrage, agitation ou broyage à l'aide de rouleaux, et comprimer ensuite pour obtenir 30 une couche de dimensions et de forme choisies au préalable. On stratifie ensuite sous pression, sur la première couche, une seconde couche, préparée dans un procédé analogue et comprenant une forme et des dimensions correspondant à celles de la première couche, pour obtenir cette 35 structure de forme posologique.

La paroi 12 peut être appliquée autour de la couche à libération lente et de la couche à libération rapide,

par moulage, projection de pulvérisation, ou en plongeant, dans la composition formatrice de paroi, les couches comprimées. Une autre technique, actuellement préférée, que l'on peut utiliser pour appliquer la paroi consiste en le mode opératoire de suspension pneumatique. Ce mode opératoire consiste à mettre les compositions comprimées en suspension dans un courant d'air et dans une composition formatrice de paroi et à soumettre à culbutage jusqu'à ce que la paroi entoure et recouvre les deux couches comprimées ensemble. Le mode opératoire de suspension pneumatique convient bien pour former indépendamment la paroi. Le mode opératoire de suspension pneumatique est décrit dans le brevet US-A-2 799 241 ; dans J.Am. Pharm. Assoc. Volume 48, pages 451-459 (1959) et, dans la même publication, volume 49, pages 82-84 (1960). Un système produisant une forme posologique peut être également revêtu par une composition formatrice de paroi, à l'aide d'un appareil "Wurster"^(R) de revêtement par suspension pneumatique en utilisant des solvants organiques comme du dichlorure de méthylène et du méthanol comme co-solvant, selon un rapport de 80/20 en poids/poids, en utilisant une concentration de 2,5 % à 4 % de solides. L'appareil de revêtement "Aeromatic"^(R) avec suspension pneumatique, utilisant du dichlorure de méthylène avec du méthanol comme co-solvant, selon un rapport de 87/13 en poids/poids, peut également servir pour appliquer la paroi sur les couches. On peut également utiliser, pour appliquer la paroi, d'autres techniques de formation de paroi, comme le revêtement à l'aide d'un ustensile analogue à une poêle. Dans le système de revêtement à l'aide d'un ustensile analogue à une poêle, on provoque le dépôt de la composition formatrice de paroi en projetant, par pulvérisations successives, des compositions sur le médicament, l'opération s'accompagnant d'un culbutage du stratifié, comportant une couche à libération rapide et une couche à libération lente, comprimées, dans un récipient rotatif. On utilise un appareil de revêtement, dans une forme de fabrication, pour

produire une paroi plus épaisse. On peut utiliser un plus grand volume de méthanol dans un co-solvant pour produire une paroi plus mince. Enfin, la paroi ou les couches revêtues, sont séchées dans une étuve à circulation forcée d'air, à 50°C, pendant 1 à 7 jours, pour éliminer le solvant de la forme posologique. De façon générale, les parois formées par ces techniques auront une épaisseur de 50 à 500 micromètres, l'épaisseur actuellement préférée se situant entre 100 et 250 micromètres.

Des exemples de solvants convenant pour fabriquer les couches comprennent des solvants minéraux et organiques n'exerçant pas d'influence nuisible sur la couche, les ingrédients formateurs de la couche et la forme posologique finale. Les solvants comprennent en gros un produit choisi parmi les alcools, les cétones, les esters, les éthers-oxydes, les hydrocarbures aliphatiques, les solvants halogénés, les solvants cycloaliphatiques, les solvants aromatiques, les solvants hétérocycliques et leurs mélanges. Des solvants typiques comprennent l'acétone, le diacétone, le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'alcool butylique, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de butyle, la méthyl isobutyl cétone, la méthyl propyl cétone, l'hexane, l'heptane, le dichlorure de méthylène, le dichlorure d'éthylène, le dichlorure de propylène, l'oxyde de diéthyle, des mélanges comme de l'acétone et de l'éthanol, de l'acétone et de l'eau, de l'acétone et du méthanol, le dichlorure de méthylène et le méthanol, le dichlorure d'éthylène et le méthanol, etc.

Les exemples suivants illustrent des moyens et procédés pour la mise en oeuvre de la présente invention. Les exemples sont présentés à titre purement illustratif et ne doivent pas être considérés comme limitant le cadre et la portée de l'invention.

Exemple 1

On prépare comme suit une forme posologique pour la délivrance réglée du médicament bienfaisant qu'est

l'acétaminophène : tout d'abord, on prépare une couche à libération lente de l'acétaminophène, en mélangeant 19,375 g d'acétaminophène, 1,625 g d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 9200, 2,875 g de carboxyméthylcellulose sodique légèrement réticulée et 1 g de vinylpyrrolidone, dans un mélangeur en V, durant 20 à 25 min. Puis l'on transfère le mélange homogène dans un bécher et l'on ajoute à ce mélange 10 ml d'éthanol absolu, et l'on continue à mélanger pendant 10 min supplémentaires. On fait passer le mélange, humide, à travers un tamis n°20 (de 0,84 mm d'ouverture de maille) pour produire des granules humides. On sèche les granules à la température ambiante durant 16 h, puis on les fait passer à travers un tamis n°20. On lubrifie ensuite les granules avec 0,125 de stéarate de magnésium, dans un mélangeur en V, durant 3 minutes.

On prépare ensuite une couche à libération rapide d'acétaminophène en mélangeant intimement 18,125 g d'acétaminophène, 6,25 g d'hydroxypropylcellulose présentant une teneur en des groupes hydroxypropoxy de 10 % à 13%, et 0,5 % de polyvinylpyrrolidone, durant 20 minutes, puis l'on transfère dans un bécher. On ajoute ensuite à ce mélange 10 ml d'alcool absolu et l'on continue à mélanger durant 10 minutes environ. On fait ensuite passer le mélange humide à travers un tamis n°20 et on laisse sécher durant 16 h à la température ambiante. On tamise à nouveau le mélange sec, à travers un tamis n°20. On place les granules secs dans un mélangeur en V et on les mélange durant 3 minutes avec 0,125 g de stéarate de magnésium.

On presse ensuite 451,6 mg de la formulation pour libération lente de médicaments, pour obtenir une forme ovale de 17,8 mm, dans une presse "Manesty"[®] et l'on comprime, sur le dessus de la couche à libération lente, 206,9 mg de la couche à libération rapide de médicament, ce qui donne un noyau à deux couches de médicament (noyau bicouche).

On entoure ensuite ce produit bicouche avec une

paroi semi-perméable. La composition de formation de la paroi semi-perméable comprend 80 % d'acétate de cellulose, contenant 39,8 % de groupes acétyles, 10 % d'hydropropyl-méthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11300 (HPMC E-5) et 10 % de polyéthylèneglycol. On applique la paroi semi-perméable dans un appareillage de revêtement par suspension pneumatique "Aeromatic"^(R). On projette par pulvérisation, autour de la bicouche, une solution de revêtement comprenant l'acétate de cellulose, l'hydroxypropyl-méthylcellulose et le polyéthylène glycol, dissous dans du chlorure de méthylène-méthanol à 90:10 % en poids, de façon à obtenir une concentration de 4 % en solide, pour constituer la paroi. On sèche ensuite, dans une étuve à circulation forcée d'air durant 16 h à 50°C, les formes posologiques revêtues de leurs parois semi-perméables, pour en évaporer les solvants.

On divise ensuite les formes posologiques, séchées, en deux groupes. Sur un groupe, on perce un orifice de 50 ml sur les deux faces de la forme posologique. Dans le cas de l'autre groupe, on réalise sur chaque face une fente de 0,5 mm de large sur 4,92 mm de longueur. Puis on place les deux groupes de formes posologiques dans du fluide gastrique artificiel et du fluide intestinal artificiel à 37°C, et l'on établit la vitesse de libération dans un appareil USP (selon la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique) d'essai de détermination de la vitesse de libération. On peut voir sur la figure 3 les vitesses de libération pour les formes posologiques comportant les deux orifices. Sur la figure 3, la forme posologique 10 comprend deux passages de 1,25 mm. La courbe de vitesse de libération reliant des carrés concerne des mesures effectuées dans du fluide intestinal artificiel et la courbe de vitesse de libération reliant des signes plus concerne des mesures effectuées dans du fluide gastrique artificiel. Sur la figure 4, la forme posologique comprend deux fentes de 0,5 mm. Sur la figure 4, la courbe de vitesse de libération reliant des carrés concerne des mesures effectuées

dans du fluide intestinal artificiel, et la courbe de vitesse de libération reliant des signes plus concerne la vitesse de libération mesurée dans du fluide gastrique artificiel.

5

Exemple 2

On prépare comme suit une forme posologique pour la délivrance d'un médicament à un environnement utilisateur : on granule en lit fluide une couche de libération lente de médicament, en opérant dans un appareil "Vector
10 Freund Flo-Coater". On prépare comme suit la couche à libération lente du médicament. Tout d'abord, on place dans le bol du granulateur à lit fluidifié, 22,5 kg d'acétaminophène, et 6,0 kg de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200 000. Puis, pendant que les
15 poudres sont soumises à mélangeage, on projette par pulvérisation sur les ingrédients, pour former une granulation, 30 kg d'une solution à 5 % d'hydroxypropylméthylcellulose présentant un poids moléculaire de 11300, dans de l'eau distillée. Puis l'on ajoute à la granulation 150 g de stéarate
20 rate de magnésium, dans un mélangeur "Rotocone"^(R), et l'on continue à mélanger durant 5 minutes. La composition finale de la granulation comprend 74,5 % d'acétaminophène, 2 % de poly(oxyde d'éthylène), 5 % d'hydroxypropylméthylcellulose et 5 % de stéarate de magnésium.

25 On prépare ensuite comme suit une couche à libération rapide de médicament. On place dans un bol de granulateur, d'un "Vector-Freund Flocoater" 23,25 kg d'acétaminophène, 2,1 kg d'hydroxypropylcellulose présentant une teneur en des groupes hydroxypropoxy de 10 % à 13 %, 30 3 kg de bicarbonate de sodium et 0,09 kg d'oxyde ferrique. Pendant le mélangeage des ingrédients dans le granulateur, on projette par pulvérisation, sur les poudres, 30 kg d'une hydroxypropylméthylcellulose (à 5 % dans de l'eau), ayant un poids moléculaire moyen de 11300-E5, pour former
35 des granules. On lubrifie ensuite les granules avec 154,7g de stéarate de magnésium durant 5 min dans un mélangeur "Rotocone". La composition finale préparée par la granulo-

tion comprend 77,3 % d'acétaminophène, 10 % de bicarbonate de sodium, 7 % d'hydroxypropylcellulose, 5 % d'hydroxypropylméthylcellulose, 0,5 % de stéarate de magnésium et 0,3 % d'oxyde ferrique.

5 On comprime les deux compositions formatrices de couches pour obtenir un stratifié bicouche, en utilisant une presse "Manesty"^(R). Tout d'abord, on introduit dans la presse "Manesty" 469,8 mg de la formulation à libération lente et l'on comprime pour former une couche. On
10 introduit ensuite dans la presse "Manesty" 194,1 mg de la formulation à libération rapide et l'on comprime pour former une couche à libération rapide qui est au contact de la couche à libération lente.

On revêt ensuite d'une paroi semi-perméable le stratifié bicouche. La paroi semi-perméable pèse 35,2 mg et elle comprend 70 % d'acétate de cellulose, ayant une teneur en des groupes acétyles de 39,8 %, 15 % de polyéthylène glycol 3350 et 15 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11300. On
20 applique la paroi semi-perméable dans un appareil rotatif ouvert de revêtement "AccelaCota"^(R). La solution de revêtement consiste en de l'acétate de cellulose, le polyéthylène glycol et l'hydroxypropylméthylcellulose, dissous dans du chlorure de méthylène : méthanol (à 90:10 % en
25 poids), de façon à obtenir une solution à 4 %.

Après le séchage, on pratique dans la paroi, à l'aide d'un générateur à laser, un passage en forme de fente. Tout d'abord, on perce au laser une fente à travers la paroi pour relier la couche à libération rapide avec
30 l'extérieur de la forme posologique. Puis l'on retourne la forme posologique et l'on perce au laser un passage en forme de fente à travers la paroi, pour constituer la sortie de la couche à libération lente.

On mesure dans du fluide gastrique artificiel la
35 libération du médicament par les formes posologiques. La vitesse cumulative de libération est représentée sur la figure 5 (ordonnées : mg d'acétaminophène libéré ;

abscisses: temps, en heures).

EXEMPLE 3

On suit le mode opératoire de l'exemple 2 pour préparer le produit du présent exemple. La forme posologique préparée dans le présent exemple comprend (1) une couche à dissolution rapide, comprenant 77,5 % d'acétaminophène, 10 % de bicarbonate de sodium, 7 % d'hydroxypropylcellulose, 5 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11 300, et 0,5 % de stéarate de magnésium, (2) une couche à libération lente comprenant 74,5 % d'acétaminophène, 20 % de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200 000, 5 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11 300 et 5 % de stéarate de magnésium, et (3) une paroi comprenant 70 % d'acétate de cellulose, ayant une teneur de 39,8 % en des groupes acétyles, 15 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11 300, et 15 % de polyéthylène glycol 3350. Dans le présent exemple, on mesure des vitesses cumulatives de libération pour des formes posologiques comportant différents passages en forme de fentes. Les résultats obtenus sont reportés sur la figure 6 (ordonnées : mg d'acétaminophène libérés ; abscisses : temps en heures). La courbe reliant des carrés indique la quantité cumulative libérée pour une forme posologique comprenant deux passages en forme de fente mesurant 1,25 cm x 0,0007 cm ; la courbe reliant des signes plus concerne une forme posologique comprenant deux fentes de 1,25 x 0,03 cm ; la courbe reliant des losanges indique une forme posologique comprenant une fente de 1 cm x 0,07 cm, et la courbe reliant des triangles concerne une forme posologique comprenant un seul passage en forme de fente de 1,5 cm x 0,04 cm. Dans une forme préférée de réalisation, le passage présente une surface de 0,20 à 0,40 cm².

Exemple 4

Le présent exemple illustre l'effet du poids de la paroi sur la quantité cumulative libérée par une forme posologique. Sur la figure 7 d'accompagnement, la quantité

cumulative d'acétaminophène (en mg, en ordonnées) libérée par une forme posologique comprenant un seul passage, une couche de libération lente et une couche à libération rapide est représentée en fonction du temps (en heures, en abscisse), comme suit : la courbe reliant des carrés indique la quantité libérée par une forme posologique dont la paroi pèse 13,1 mg, la courbe reliant des signes plus indique la quantité libérée quand la paroi pèse 77 mg, la courbe reliant des triangles indique la quantité libérée quand la paroi pèse 25 mg et la courbe reliant des X concerne la quantité cumulative libérée quand la paroi pèse 31 mg.

Exemple 5

Le présent exemple illustre la vitesse de libération d'un médicament par des formes posologiques, dont la couche à libération lente comprend différents constituants. La couche à libération rapide de la forme posologique comprend 80,0 % de chlorhydrate de phénylpropanol (PPAHC1), 10 % d'hydroxypropylcellulose, 5 % de bicarbonate de sodium et 4,75 % d'une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11 300, ainsi que 0,25% de stéarate de magnésium. On utilise la couche à libération rapide dans deux formes posologiques comprenant une couche différente à libération lente. Les couches à libération lente sont (a) une couche à libération lente comprenant 10 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 9200, 4 % d'une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 241 900, 3 % d'hydroxypropylcellulose, 2 % d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11 300, 80,5 % de PPAHC1 et 0,5 % de stéarate de magnésium ; et (b) une couche à libération lente, comprenant 4 % d'une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 241 900, 3 % d'hydroxypropylcellulose, 12 % d'une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire de 11 300, 80,5 % de PPAHC1 (chlorhydrate de phénylpropanol) et 0,5 % de stéarate de magnésium. Le poids de la couche à libération lente est de 62,11 mg

et le poids de la couche à libération rapide est de 31,25 mg. Le stratifié bicouche, à libération lente et à libération rapide, est entouré d'une paroi présentant sur chaque face un passage en forme de fente. La couche à libération rapide libère 25 mg de PPAHCl en une courte période de temps et la couche à libération lente libère 50 mg de PPAHCl en une période prolongée.

Une forme de réalisation de l'invention concerne l'administration d'un médicament utile à un animal, ce qui comprend un être humain. Le mode d'administration de ce médicament, à une vitesse réglée, comprend les étapes consistant (A) introduire dans un animal une forme posologique comprenant (1) une paroi comprenant au moins en partie une composition polymère semi-perméable, perméable au passage d'un fluide et sensiblement imperméable au passage du médicament, la paroi entourant (2) une lumière interne ; (3) une couche à dissolution rapide, associée à la lumière et qui est délivrée par la forme posologique en 1 minute à 2 heures ; (4) une couche à libération lente associée à la lumière, qui est délivrée par la forme posologique en une période d'une heure et demie à 24 h ; (5) un médicament dans la couche à libération rapide ; (6) un médicament dans la couche à libération lente, ce médicament étant le même que celui présent dans la couche à libération rapide ou étant un médicament différent ; (7) un moyen de sortie traversant la paroi et permettant de relier la couche à libération rapide avec l'extérieur de la forme posologique, ce moyen de sortie étant dimensionné de façon à permettre la délivrance, en 1 minute à 2 heures, du produit de la couche à libération rapide par la forme posologique ; (8) en le passage du fluide à travers la paroi semi-perméable pour que ce fluide vienne imbiber chaque couche, à une vitesse déterminée par la perméabilité de la paroi semi-perméable et par le gradient de pression osmotique à travers la paroi, afin de faire passer en continu la couche à l'état d'une formulation permettant la délivrance du médicament ; et la délivrance du médicament

contenu dans cette couche, sous une pression hydrostatique, de la forme posologique à l'animal pour administrer à cet animal le médicament afin d'obtenir un résultat thérapeutique.

5 La nouvelle forme posologique de la présente invention consiste en, ou comprend un moyen pour obtenir une vitesse précise de libération d'un médicament dans l'environnement utilisateur, tout en faisant bénéficier, simultanément, l'animal traité d'un traitement bienfaisant.

10 Il va de soi que l'homme du métier comprendra que l'on peut apporter diverses modifications, variations, additions, ou omissions, à la forme posologique ou dosée, illustrée et décrite, sans pour cela s'écarter de l'esprit de la présente invention.

15

REVENDEICATIONS

1. Forme posologique pour délivrer un agent ou médicament bénéfique à un milieu d'utilisation, forme caractérisée en ce qu'elle comprend :

- 5 (a) une paroi (12) comprenant au moins en partie une composition semi-perméable, perméable au passage d'un fluide et essentiellement imperméable au passage de l'agent ou médicament, cette paroi entourant et formant
- (b) un compartiment (15) ;
- 10 (c) une couche (16) dans le compartiment (15), qui permet une délivrance en une courte période de temps ;
- (d) une couche (17) dans le compartiment (15), qui permet une délivrance en une longue période de temps ;
- (e) un agent bienfaisant ou médicament (18, 19),
- 15 choisi parmi des produits identiques ou différents, dans au moins une couche (16, 17) ; et
- (f) un moyen de sortie (13) pratiqué dans la paroi et faisant communiquer l'extérieur de la forme posologique (10) et la couche (16) à délivrance en une courte période
- 20 de temps, ledit moyen (13) étant configuré et dimensionné de manière à permettre la délivrance de la couche (16) en la courte période de temps, à travers ce moyen (13) de sortie vers l'environnement d'utilisation.

2. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfaisant ou médicament à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'environnement d'utilisation est le tube digestif d'un animal, y compris l'être humain, et en ce que la forme posologique est destinée à une administration orale dans le tube digestif.

30 3. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfaisant ou médicament à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisé en ce que la forme posologique (10) comprend, dans la paroi située en face de la couche (17) à délivrance sur une longue période de temps,

35 d'un moyen de sortie configuré et dimensionné pour permettre la délivrance, en une période prolongée de temps, du produit contenu dans la couche (17) à travers le moyen

de sortie vers l'environnement d'utilisation.

4. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfaisant à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche (16) destinée à une délivrance en une courte période de temps, comprend une composition de gel, et la couche (17) destinée à une délivrance en une longue période de temps comprend une composition de gel différent.

5. Forme posologique pour délivrer un agent bénéfique à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche (16), qui fait l'objet d'une délivrance en une courte période de temps, comprend une composition cellulosique et la couche (17), qui fait l'objet d'une délivrance en une longue période de temps, comprend une composition cellulosique différente.

6. Forme posologique pour délivrer l'agent bénéfique à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen de sortie (13) est plus long que large.

7. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfaisant à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche (16) faisant l'objet d'une délivrance en une courte période de temps est initialement en contact avec la couche (17) faisant l'objet d'une délivrance en une longue période de temps.

8. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfaisant à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche (16) faisant l'objet d'une délivrance en une courte période de temps est parallèle à la couche (17) faisant l'objet d'une délivrance en une longue période de temps.

9. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfaisant à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche (17) faisant l'objet d'une délivrance en une longue période de temps est plus épaisse que la couche (16) faisant l'objet d'une délivrance en une courte période de temps.

10. Forme posologique pour délivrer l'agent bienfai-

sant à l'environnement d'utilisation, selon la revendication 1, caractérisée en ce que la couche (17) faisant l'objet d'une délivrance en une longue période de temps comprend au moins un constituant polymère présentant un
5 poids moléculaire supérieur à celui d'un constituant polymère présent dans la couche (16) faisant l'objet d'une délivrance en une courte période de temps.

1/3

FIG.1

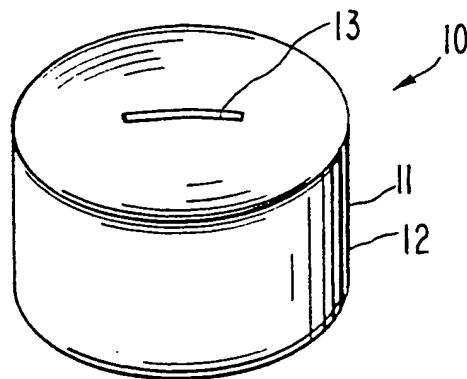


FIG.2

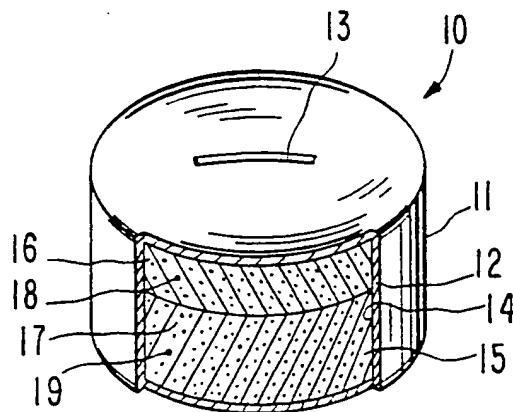
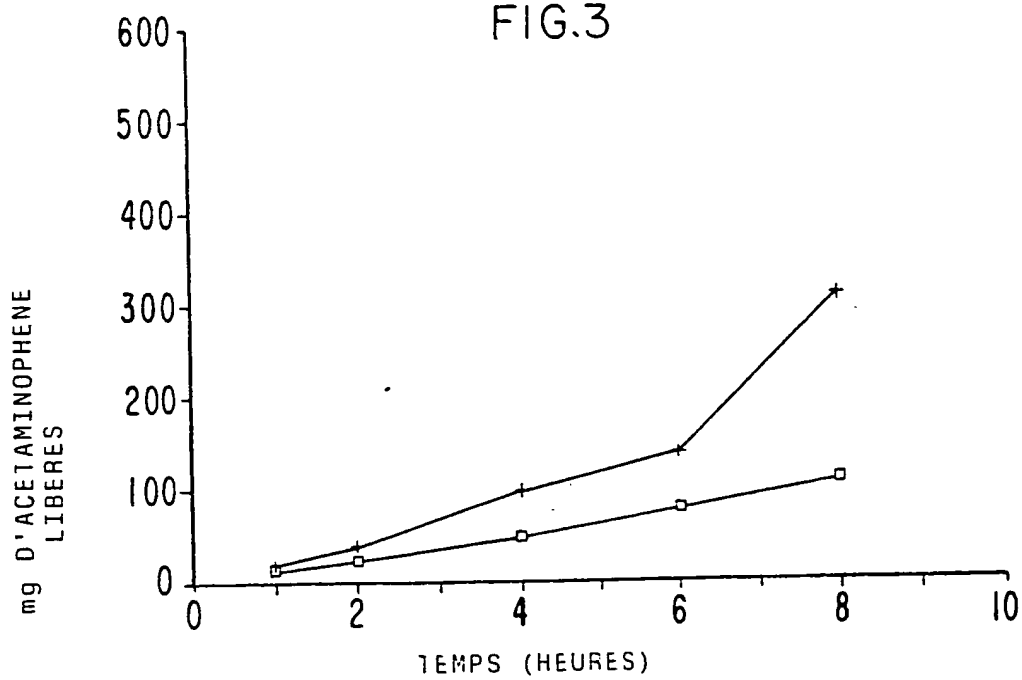


FIG.3



2/3

FIG.4

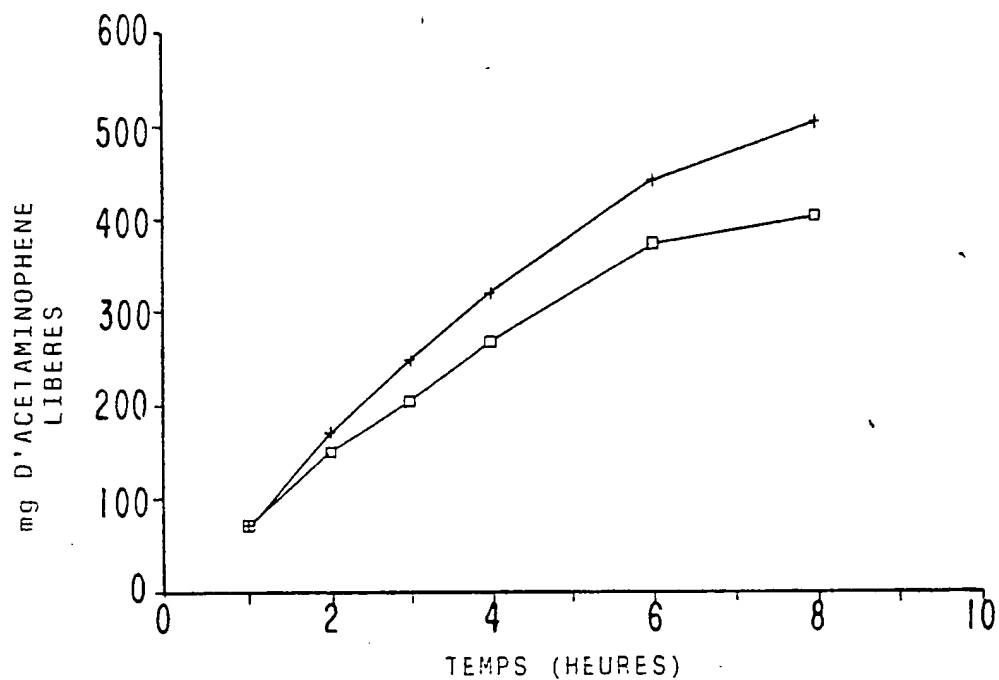
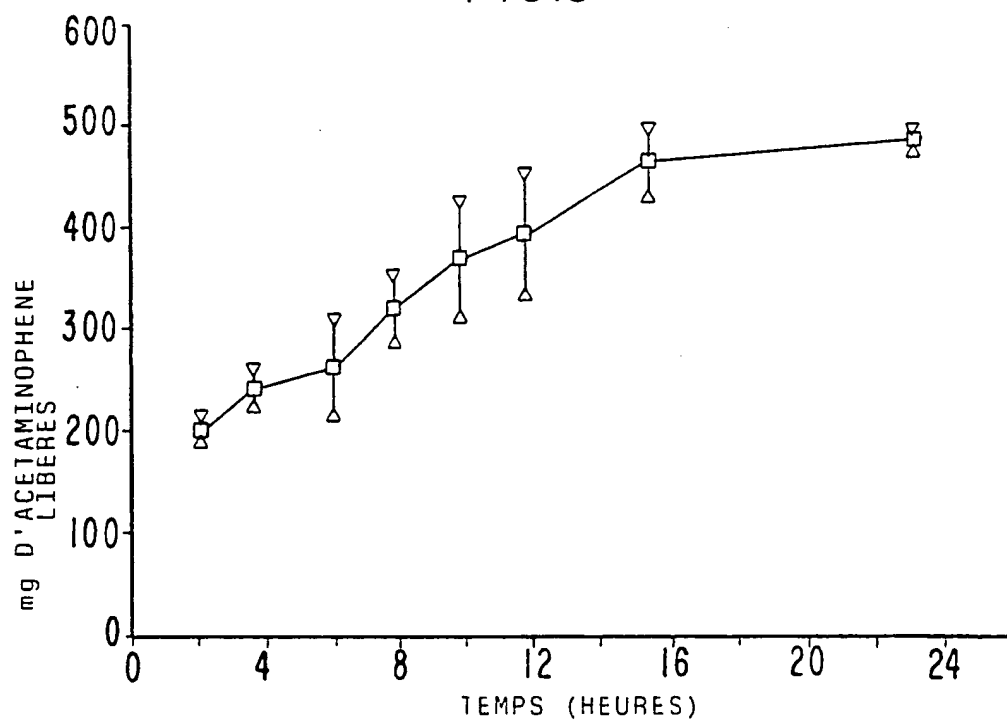


FIG.5



3/3

FIG.6

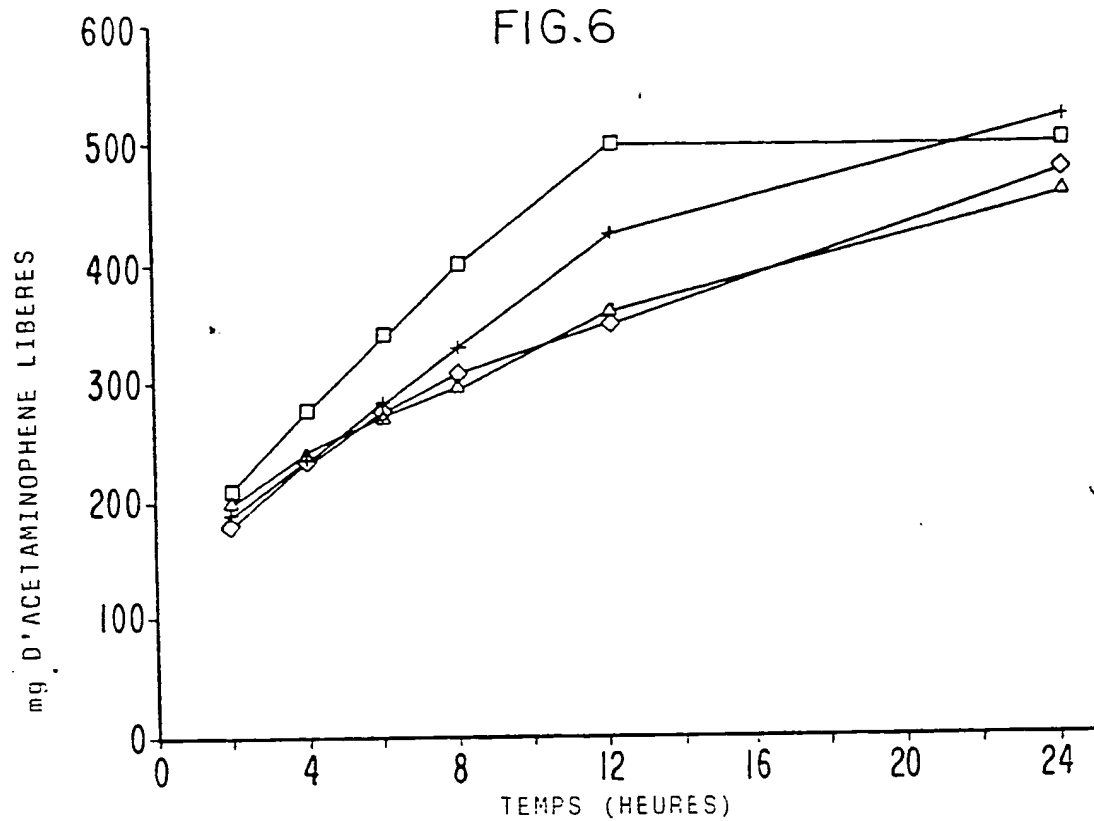


FIG.7

